UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1948 - N° 93

Quelques cas de FIÈVRE DE MALTE traités par la Streptomycine

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée

et soutenue publiquement en Juillet 1948

par

S. OULÈS-CAYSSIÉ

Diplômée d'Hygiène

Membres du Jury { M.M. TAPIE, Président
MOREL,
ANDRIEU
LAPORTE
DARNAUD } Assesseurs

IMPRIMERIE ARTISTIQUE

LAVAUR (TARN)

—

1948

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1948 - N° 93

Quelques cas de FIÈVRE DE MALTE traités par la Streptomycine

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée

et soutenue publiquement en Juillet 1948

par

S. OULÈS-CAYSSIÉ

Diplômée d'Hygiène

Membres du Jury { M.M. TAPIE, Président
MOREL,
ANDRIEU
LAPORTE
DARNAUD } Assesseurs

IMPRIMERIE ARTISTIQUE

LAVAUR (TARN)

—

1948

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Tableau du Personnel

Doyen	MM. CALVET
Assesseur	LEFEBVRE
Doyens honoraires	BARDIER, GORSE

Professeurs honoraires

MM. DALOUS, RISPAL, LAFORGUE, ARGAUD, MERIEL, CAUBET, MAURIN, RIBAUT, SERR

Professeurs

Clinique de Neurologie et Psychiâtrie	MM. RISER
Clinique Médicale	TAPIE, ROQUES
Clinique Obstétricale	GARIPUY
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING
Physique Biologique et Médicale	BUGNARD
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER
Pathologie générale et Médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE
Anatomie	VALLOIS, CLERMONT

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Histoire Naturelle	MM. DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL R.
Pharmacie	CAUJOLLE
Pathologie interne	MOREL
Bactériologie, Hygiène et Médecine Sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE Pierre
Matière Médicale	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL
Anatomie Pathologique	FABRE Jacques
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Clinique Ophtalmologique	CALMETTES
Chimie Biologique	VALDIGUIE
Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES
Histologie et Embryologie	BROUSSY

Professeurs sans Chaire

Physiologie	MM. BAISSET
Obstétrique	GUILHEM
Anatomie	COULOUMA

Agrégés

Anatomie	MM. LAZORTHES
Histologie	BIMES (Ch. d. F.)
Médecine	GADRAT, DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE
Chirurgie	GRIMOUD, RIEUNAU, DIEULAFE, DAMBRIN Paul
Ophtalmologie	DEODATI
Chimie Médicale	MARQUES
Pharmacie	COUTURIER
Chimie générale pharmaceutique	BLANC
Histoire naturelle pharmaceutique	Mme DULUCQ-MATHOU

Cours Complémentaires

Cours d'obstétrique aux élèves Sages-Femmes	MM. GARIPUY
Cours d'Ant. physiol. et pathol. aux élèves Sages-Femmes ..	GUILHEM
Chimie pathologie	VALDIGUIE
Chimie biologique	VALDIGUIE
Chimie minérale	BLANC
Stomatologie	CADENAT
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie et Syphiligraphie	BAZEX
Législation pharmaceutique	BOUISSET
Microbiologie	BOUISSET
Clinique de la Tuberculose	MOREL, DAMBRIN Paul
Parasitologie	LASSERRE
Botanique et Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	MM. BLANC
Hydrologie et Géologie	ASTRE
Médecine Sociale et du Travail	BONHOURE
Anatomie Médico-Chirurgicale ..	THOMAS
Pharmacodynamie	BONHOURE
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE
Urologie	LHEZ
Ophtalmologie	DEODATI
Neuro-Chirurgie	LAZORTHES
Secrétaire de la Faculté	DUCROS
Oto-Rhino-Laryngo	CLAUX

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats

(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MES PARENTS

Témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance.

A MON MARI

A MES BEAUX-PARENTS

A MON ONCLE

A Monsieur et Madame E. DURAND

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548920_0006

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur TAPIE

Officier de la Légion d'Honneur

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté

En hommage de respectueuse gratitude pour l'honneur qu'il nous a fait d'accepter la Présidence de notre Jury de Thèse.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY DE THÈSE

Monsieur le Professeur L. MOREL

Professeur de Pathologie Interne à la Faculté

Monsieur le Professeur ANDRIEU

Professeur d'Hygiène, de Bactériologie, de Médecine Sociale

Monsieur le Professeur LAPORTE

Professeur Agrégé à la Faculté

Il a bien voulu nous confier le sujet de cette Thèse et nous aider à la réaliser.

Qu'il reçoive ici l'assurance de notre très grande reconnaissance.

Monsieur le Professeur DARNAUD

Professeur Agrégé à la Faculté

Avec nos remerciements.

INTRODUCTION

Alors que la plupart des maladies infectieuses voient leur extension décroître et leur nocivité progressivement jugulée par les moyens thérapeutiques actuels, la mélitococcie se diffuse sans cesse et résiste aux anti-biotiques récents, jusqu'à la pénicilline inclusivement.

Aussi l'intérêt de l'étude thérapeutique de cette affection ne le cède en rien à l'intérêt de son étude clinique. Tandis que le clinicien doit sans cesse, à travers la pluralité des localisations viscérales, poursuivre l'unité nosologique de la maladie, le thérapeute doit sans cesse adapter ses armes à la résistance des germes dans l'organisme.

C'est l'expérience de la streptomycine faite dans le service de M. le Professeur Tapie, au cours des derniers mois, que nous exposerons ici. Notre travail porte en fait sur deux séries d'observations : l'une où la streptomycine a été administrée seule ; l'autre où le vaccin intraveineux fut employé conjointement. Dès maintenant, nous pouvons dire que les résultats obtenus sont très encourageants, les cas traités étant tous des cas graves, soit par la

durée de l'évolution, soit par l'intensité des signes cliniques. Il est probable qu'une utilisation plus large du produit, son application à des cas récents, viendront confirmer nos espoirs.

⁂

Une revue générale des diverses thérapeutiques proposées jusqu'ici, nous conduit aux rapides conclusions suivantes :

En matière de Mélitococcie, il ne faut pas considérer une défervescence comme la preuve de l'efficacité d'une thérapeutique employée, le caractère ondulant et les rémissions étant justement une des caractéristiques cliniques de la maladie. D'autre part, les cas relativement fréquents de guérison spontanée constituent une nouvelle source d'erreur.

On pourra donc dire qu'un médicament est vraiment efficace lorsque, sur un grand nombre de cas, il aura amené le même mode de guérison au bout du même temps. On pourrait dire qu'un médicament est spécifique, lorsqu'il entraînera régulièrement la guérison de l'affection en cause.

Peut-être pourra-t-on bientôt attribuer cette qualité à la streptomycine dans la fièvre de Malte, comme c'est le cas dans la tularémie.

CHAPITRE PREMIER

Revue Générale des Thérapeutiques employées

Les divers moyens utilisés peuvent se distinguer en trois chapitres :

1. La chimiothérapie ;
2. Les méthodes de choc et la physiothérapie ;
3. Les procédés biothérapiques.

I. — LA CHIMIOTHERAPIE

a) **Les sels d'acricine** proposés en 1926 par Izar, sont relativement actifs ; malheureusement toxiques pour le foie et le rein. On a signalé des cas de mort, consécutifs à une injection de 0 gr. 80.

On utilise la solution à 2 % de trypaflavine, en commençant par 5 cc. soit 0 gr. 10, poussés lentement et strictement dans les veines.

La série est de 5 à 6 injections à trois jours d'intervalle, soit 0 gr. 10, 0 gr. 20, 0 gr. 30, 0 gr. 50. Certains auteurs préconisent des séries plus prolonlongées de 12 à 15 injections.

L'action de ces colorants paraît s'expliquer par une excitation du système réticulo-histiocytaire et non par une action bactéricide directe.

Cette thérapeutique est actuellement à peu près complètement abandonnée ; pourtant, certains auteurs l'utilisent encore pour des malades ne pouvant bénéficier ni de la vaccinothérapie intra-veineuse, ni de la streptomycine.

b) **Les arsenobenzènes** en séries peu prolongées ont enregistré quelques succès. [5-24]

On utilise :

— Le Novarsénobenzol intraveineux : 5 à 6 injections à raison de deux par semaine en commançant à 0 gr. 15 et sans dépasser 0 gr. 60. « Si après la troisième ou quatrième injection l'apyrexie est obtenue, il est absolument indispensable de continuer le traitement aux mêmes doses jusqu'à un total de trois ou quatre grammes environ, si l'on veut éviter une reprises de la maladie ou des complications tardives. » (Rimbaud).

— Le Sulfarsenol avec une posologie analogue.

Les arsénobenzènes n'ont, pas plus que les sels d'acridine, une action bactéricide ; mais on observe, à la suite de leur administration, une augmentation du taux d'agglutination. Il est à peine besoin de dire que les dangers de cette médication sont réels, étant ceux de l'Arsenothérapie en général, et que, si les Mélitococcies récentes (moins de deux mois) en bénéficient parfois, il ne saurait être question de l'appliquer à des sujets atteints d'une hépatite ou à des sujets âgés.

Les arsénobenzènes sont à proscrire complète-

ment puisqu'on possède des moyens thérapeutiques plus efficaces et infiniment moins dangereux.

c) **Les sulfamides:** Leur apparation a fait naître de grands espoirs.

En 1937, leur action est constatée in vitro sur Brucella. Mais il apparut rapidement qu'aucun produit sulfamidé n'était efficace sur la maladie chez l'homme.

Seuls les Azoiques, du type sulfamido-chrysoidine, ont quelque action ; encore est-elle inférieure à celle des sels d'acridine, et des arsénobenzènes, et comme eux ils sont abandonnés.

De toutes façons, les cures prolongées sont inutiles et dangereuses en raison de la fréquence des atteintes hépatiques et sanguines.

Toutefois, nous verrons plus loin les résultats obtenus en Amérique par l'action combinée de Streptomycine et de Sulfadiazine. Cette dernière agirait en renforçant l'action de la streptomycine.

II. — LES METHODES DE CHOC ET LA PHYSIOTHERAPIE

Ces méhodes ont enregistré quelques succès, mais on peut considérer qu'elles n'agissent que sur les formes bénignes ou en fin d'évolution, alors que n'importe quoi peut avoir le même effet.

On utilise :

— Les Peptones, le lait, les métaux colloïdaux, les vaccins microbiens pyrétogènes (T.A.B., vaccins anti-chancrelleux) propidon, ou même l'auto-hémothérapie.

— La Pyrétothérapie, par les ondes courtes, la Téléroengtgenthérapie totale (2 ou 3 séances de 30 à 50 r.) n'ont pas plus d'efficacité.

III. — LES PROCEDES BIOTHERAPIQUES

Les sérums spécifiques (de Wright, de Sergent) n'ont aucune efficacité. Ceci est manifestement reconnu. Les actions favorables observées tiennent probablement au choc produit.

L'antigénothérapie spécifique agit, elle aussi, par le choc, mais celui-ci varie suivant le terrain, la voie d'introduction, la puissance de l'antigène.

Janbon distingue les modalités mineures et les modalités majeures [1°].

1° Les modalités mineures entraînent seulement des phénomènes locaux. Leur efficacité est très modérée, nulle sur les formes sévères.

La Mélitine, par voie buccale, 1 ou 2 ampoules de 2 cc. par jour, à jeun.

La Mélitine intradermique, ou intra-musculaire,

L'auto-vaccin sous-cutané,

Le stock-vaccin sous-cutané.

Une injection tous les trois jours en doublant la dose soit : 1/4 cc., 1/2 cc., 1 cc., 2 cc., puis 2 cc par injection, celle-ci hebdomadaire jusqu'à 15 à 20 injections.

La Vaccinothérapie sous-cutanée ne peut s'appliquer qu'aux formes bénignes, les formes graves ne sont nullement influencées (Rimbaud). Rarement la médication est mal supportée, imposant l'interruption,

2° Les modalités majeures.

Ces méthodes, dites encore de choc spécifique, nécessitent la présence d'un état allergique vis-à-vis des brucella, c'est-à-dire la positivité de l'intra-dermo-réaction de Burnet. Que l'on utilise l'endo-protéine par voie intra-musculaire ou le vaccin intraveineux, l'action se traduit par un choc fébrile maximum, 6 à 8 heures après l'injection, avec une élévation thermique atteignant 40° à 41° à ce moment et évoluant en 24 à 36 heures.

a) L'Endoprotéinothérapie, tentée d'abord par Courtois-Suffit, Garnier et Liège, diffusée ensuite par Cambessèdes et Garnier, consiste en l'injection intramusculaire de 1/2 cc. d'endoprotéine si l'intra-dermo-réaction est fortement positive, un cc. 1/2 si la réaction cutanée est légère. S'il y a lieu, on fera une deuxième injection huit jours après, puis une troisième à huit jours d'intervalle, en augmentant la dose [1]

Le choc est violent, aussi la méthode présente-t-elle de réels dangers.

Nous avons vu personnellement deux cas mortels par l'emploi de l'endoprotéine intra veineuse. Elle doit-être rejetée formellement du moins dans son application intraveineuse.

b) Le Vaccin intraveineux constitue, à l'heure actuelle, la meilleure méthode thérapeutique utilisée contre la Fièvre de Malte, en dehors de la streptomycine. Cette méthode a été mise en honneur par les auteurs italiens des Ecoles de Pavie et de Cattana (Ferrata, Di Glugielino Varrati, Banchi) au Congrès international d'Avignon (1935), reprise par Mostafa Kara en Afrique du Nord, puis par Janbon (1945).

La technique consiste en l'injection intraveineuse de vaccin microbien, et Janbon conseille le vaccin anti-mélitensique du Centre de Recherches de la Fièvre Ondulante, préparé à partir de diverses souches de Brucella mélitensis, abortus bovis et suis, tués par la chaleur et titrant environ trois milliards de germes par cc.

La première dose est de 1/20 de cc., puis 1/10, 1/4 et 1/2 jusqu'à 1 et 2 cc. à raison d'une injection tous les trois ou quatre jours, selon les réactions du malade.

Le résultat est imprévisible, parfois spectaculaire en une ou deux injections, amenant la guérison définitive. En général, cinq ou six injections suffisent, il n'y a pas, en principe, de contre indications si le malade a été préparé à la réaction. Les accidents sont très rares, constitués soit par des néphrites hématuriques, soit par des phénomènes de réactivation focale ou générale.

CHAPITRE II

La Streptomycine

Les antibiotiques extraits des champignons ont suscité de grands espoirs, pleinement justifiés par les merveilleux résultats obtenus avec la Pénicilline dans de nombreuses infections. Toutefois, en ce qui concerne la mélitococcie, l'échec de la pénicilline a été certain : la Pénicilline est sans effet sur la plupart des bacilles gram-négatifs.

Découverte en 1944, par Waksmann et ses collaborateurs, extraite de l'actinomyces griseus, la streptomycine présente, avec la pénicilline, les différences suivantes :

C'est une base organique forte, alors que la pénicilline est un acide organique faible ; elle est plus stable et peut se conserver longtemps à une température ne dépassant pas 25°.

C'est un médicament assez peu toxique, moins inoffensif cependant que la pénicilline.

La streptomycine occasionne parfois des réactions d'intolérance telles que des céphalées, de la fièvre, des éruptions cutanées, apparaissant en général du troisième au dixième jour ; de la tachycardie, des

paresthésies de la face et des extrémités, des vertiges persistant parfois assez longtemps, de la surdité passage souvent, mais, dans certains cas totale et définitive, d'apparition brusque après emploi de fortes doses. La streptomycine semble avoir une action toxique élective pour le nerf auditif. Enfin dans quelques cas on a vu des altérations rénales avec albuminurie et cylindrurie.

Ces accidents surviennent dans 20 % des cas traités, dans 45 % des cas chez des sujets ayant reçu trois grammes de produit actif par jour, dans 60 % parmi ceux ayant reçu quatre grammes et plus par jour.

Mais dans l'ensemble il s'agit d'incidents bénins, les accidents sérieux sont rares.

Ce qui caractérise l'activité de la streptomycine au point de vue expérimental, c'est son action sur les germes gram-négatifs. Brucella, gram-négatifs, sont donc sensibles in-vitro à la streptomycine. Aussi était-il particulièrement indiqué de l'essayer chez l'homme.

Mais, alors que la tularémie, toutes les déterminations du bacille de Pfeiffer, les infections à coli, protéus, Friedlander, pyocyanique, etc..., sont électivement traitées par la streptomycine ; alors que certaines formes de tuberculose offrent des résultats encourageants, l'action de la streptomycine dans la mélitococcie et la typhoïde demeure incertaine, d'après les travaux parus jusqu'ici.

Faut-il incriminer une résistance spéciale des germes du genre Brucella dans l'organisme, ou plutôt une utilisation trop restreinte du médicament ? Malgré le petit nombre de travaux parus sur cette question, il semble que cette deuxième hypothèse ne doit pas être rejetée.

Dans la Presse Médicale du 21 février 1948, consacrée aux premiers résultats en France de la thérapeutique par la streptomycine, nous relevons : [18]

— Centre de Bordeaux (p. 127) : 5 cas de mélitococcie traités, tous ayant débuté depuis moins d'un mois. Dans deux cas, aucun résultat appréciable. Dans trois cas, arrêt rapide de l'évolution au bout de dix à quinze jours de traitement.

— Centre de Nancy (p. 132) : 4 brucelloses : dans deux cas, action incertaine ; dans deux cas, baisse progressive de la fièvre et apyrexie définitive (pas d'indication de dose).

— Centre de Lyon (p. 137) : une mélitococcie non influencée par un court traitement d'essai.

De ceci, il ressort que la rareté de la streptomycine n'a pas permis une utilisation suffisante et que l'échec apparent n'est en rien concluant.

Voyons maintenant les opinions des auteurs anglo-saxons, qui ont eu la possibilité d'utiliser plus largement la streptomycine.

Dans un article récapitulatif, portant sur un millier de cas d'infections diverses, Chester, S. Keefer, Chairman et d'autres auteurs, affirment que les traitements effectués dans les brucelloses et les salmonelloses « ont été décevants et peu concluants » (Journal of the American Médical Association, 1946, 132, 2, 77). Cela tiendrait, d'après eux, à ce que la quantité de streptomycine nécessaire pour inhiber la multiplication des germes ne peut être maintenue suffisamment dans le sang et les tissus. D'autant plus que le germe se cantonne souvent dans des repaires inaccessibles au médicament. Enfin, il est démontré expérimentalement que la résistance de brucella in vivo est nettement supé-

rieure à sa résistance in vitro. Cependant, disent les auteurs, il est hors de doute que l'infection se trouve considérablement atténuée, si elle n'est pas constamment jugulée. [14]

Donald Nichols et Herrell, dans un article paru en 1916, classent les brucella parmi les germes sensibles à l'action de la streptomycine et rapportent six cas avec trois guérisons, deux améliorations nettes, un échec. D'après eux, dans certains cas, la résistance du germe croît quand les premières doses de streptomycine sont insuffisantes. C'est pourquoi il vaut mieux, disent-ils, ne pas commencer un traitement si on ne dispose pas d'une quantité suffisante de produit pour le mener à bien. [15]

H. J. Harris, de New-York, consacre un important travail dans le Journal of the American Médical Association (1946) aux « Progrès du Traitement des Brucelloses ». D'après lui, il faut radicalement distinguer la maladie aiguë et la maladie chronique. La maladie aiguë est relativement bénigne et autorise aussi bien quelques audaces que l'expectative. Mais l'affection chronique est grave, parfois mortelle, et exige une attentive application. Selon cet auteur, la streptomycine est relativement efficace dans la maladie aiguë. Les rechutes s'expliquent par la persistance de quelques germes que n'a pu atteindre le médicament. Quant à la maladie chronique, elle est heureusement influencée, mais certains repaires restent inaccessibles à l'action du médicament, en particulier la rate. Harris rapporte un cas où une rechute suivait chaque arrêt du traitement et où la pulpe de rate obtenue par ponction, s'avérait chaque fois infectée. Une splénectomie mit fin à cette obstination. L'auteur conclut que l'association de la splénectomie ou de l'irradiation

de la rate augmente considérablement les chances de succès de la streptomycine. Pareillement, on peut associer l'irradiation de tout viscère reconnu comme étant le repaire du germe. Mais le vaccin reste pour lui « le moyen effectif de traitement des formes chroniques non compliquées ». [7]

Cette conclusion résume l'opinion de tous les auteurs américains qui ont étudié cette question. Eisele et Mc Cullough, disent grand bien de l'action combinée de streptomycine et sulfadiazine, aussi bien in vitro qu'in vivo.

Ces auteurs rapportent un cas très grave qui fut traité ainsi et guéri au bout de trois mois grâce à 62 grammes de streptomycine, et des doses de sulfadiazine permettant de conserver un taux constant d'environ 100 mgr. par 100 cm^3 de sang.

D'après ces auteurs l'association agirait en renforçant considérablement l'action de la streptomycine. Une quinzaine d'autres cas ont été publiés depuis et permettent d'envisager de nouveaux progrès. [2]

CHAPITRE III

Les Observations

Nous résumerons maintenant nos observations. Leur nombre est certes restreint, mais la proportion des résultats heureux nous permet d'affirmer, dès maintenant, que la streptomycine a une action très importante sur des formes particulièrement graves et, dans presque tous les cas, après échec de la vaccinothérapie. Nous ferons ensuite quelques remarques sur ces résultats, avant d'envisager la conduite à tenir à l'heure actuelle.

OBSERVATION I

A... Yacinthe, 57 ans, cultivateur.

Entré le 6 juin 1947.

Un mois auparavant, le malade a ressenti brusquement une forte asthénie, bientôt accompagnée d'anorexie, d'amaigrissement, de crises sudorales, de douleurs articulaires. La courbe de température montre rapidement le caractère oscillant de la fièvre, le pouls concordant. L'examen révèle une légère hépatosplénomégalie indolore, la netteté d'une atteinte de l'articulation sacro-iliaque gauche et des deux genoux qui sont très œdématiés et douloureux. L'enquête étiologique révèle que la fille du malade, qui s'occupe du troupeau de moutons, présente un état fébrile mal défini, qui se révèlera ultérieurement comme une mélitococcie avé-

rée. L'intra-dermo-réaction à la mélitine est négative, mais le séro-diagnostic est positif.

Le traitement comporte trois injections de vaccin anti-mélitococcique : le 16 juin, 1/40 cm³ ; le 20, 1/40 cm³ ; le 24, 1/20 cm³. Le 5 juillet, le malade sort après onze jours d'apyrexie.

Le 16 juillet, il revient, porteur d'une orchite droite et en proie à de violentes douleurs sacroiliaques ; la fièvre a reparu, irrégulière. Il reçoit quatre injections de vaccin : 1/40 cm³, 1/20 cm³, 1/10 cm³ et 1/5 cm³, sans amélioration. La température reste oscillante.

Le 14 novembre, on entreprend un traitement à la streptomycine à raison de 1 gr. par jour en six injections intra-musculaires. Ce traitement est continué pendant 26 jours. La dose totale a été de 25 gr. 15.

Dès le quatrième jour, on note une amélioration sans cesse en progrès. La jambe gauche reprend de jour en jour son indolence, son volume, sa mobilité, les genoux leur volume normal, l'état général est très satisfaisant. Le 30 novembre, l'intradermo-réaction est négative, la formule sanguine normale ; le malade sort guéri après une action spectaculaire de la streptomycine. Il a repris son travail normalement.

OBSERVATION II

G... François, 50 ans, garagiste.

Entré le 1er décembre 1947.

Le malade avait présenté successivement, depuis le 13 juillet 1947, une scapulalgie droite, une arthrite scapulohumérale gauche, avec, en même temps, une température à 38°5, des sueurs nocturnes. Ensuite les articulations sacro-iliaques, le cou-de-pied droit, le pied gauche furent frappés. Malgré un traitement intensif au salicylate de soude, la température persistait. En septembre, le séro-diagnostic de la fièvre de Malte s'avère positif à 1/800me. Durant le mois d'octobre, le malade reçoit une série de vaccin intra-veineux, mais la température persiste entre 37°8 et 38°1. C'est pourquoi le malade est hospitalisé le 1er décembre.

A ce moment, le genou droit est tuméfié, chaud et douloureux, l'articulation sacro-iliaque droite et l'épaule gauche douloureuses, la rate percutable.

Du 1er au 16 décembre, le malade reçoit 19 gr. de streptomycine, à raison de 1 gr., puis 1 gr. 50 par jour, en 8 injections intra-musculaires. Il sort le 20 décembre, sans fièvre depuis neuf jours, sans douleurs articulaires.

OBSERVATION III

C... Marguerite, 24 ans, cultivatrice.

Entrée le 4 février 1948.

Vers le 20 décembre 1947, la malade a ressenti une brusque asthénie avec douleurs dans l'hypocondre droit, toux sèche, température à 39°8, sueurs et courbatures. Le 15 janvier, la malade présente un état de collapsus cardio-vasculaire nécessitant des injections de syncortyl et de toni-cardiaques. La température présente de grandes oscillations, c'est pourquoi, le 25 janvier, le séro-diagnostic de la fièvre de Malte est pratiqué et s'avère positif.

A l'entrée, la malade présente un amaigrissement notable, malgré un appétit conservé, une constipation opiniâtre, une température à 38°5 et un pouls à 110, ainsi qu'une légère hépatosplénomégalie. L'intradermo-réaction à la mélitine est positive ; la formule hémoleucocytaire (poly-neutro 41, eosino 1, lymphocytes 16, moyens-mono 37, monocytes 5) signe la mélitococcie.

La malade présente, en outre, deux abcès : un à chaque cuisse, qui doivent être ouverts chirurgicalement le 7 janvier.

Du 10 au 25 février, la malade reçoit 15 grammes de streptomycine ; la température baisse progressivement et se stabilise en fin de traitement autour de 37°3.

Une semaine après, constatant que les oscillations reparaissent : 37° le matin, 37°8 le soir, on institue, à titre de complément, un traitement par 5 injections de vaccin à trois jours d'intervalle, soit 1/40mc, 1/40mc, 1/20mc, 1/5me et 1/2 cm3. Le 25 mars, la malade sort, en apyrexie complète.

Peu après sa sortie, la malade fait une rechute avec température, douleurs articulaires et asthénie très marquée. Au bout de deux mois, rémission spontanée. La malade a repris depuis ses occupations, son état général est satisfaisant.

OBSERVATION IV

B... Félicie, 47 ans, cultivatrice.
Entrée le 16 février 1948.

Le début de la maladie remonte à juillet 1946, caractérisé par une asthénie et un amaigrissement importants, des troubles menstruels.

En juin 1947, sur ce fond asthénique se greffent des épisodes douloureux osseux et musculaires, à la région lombaire et aux cuisses. Au moment des poussées, la malade présente de la constipation et de la température.

Les sueurs nocturnes apparaissent en octobre 1947. A ce moment l'intra-dermo réaction pratiquée s'avère positive. Le traitement institué comporte 4 injections de vaccin (1/60^{me}, 1/50^{me}, 1/10^{me}, 1/5^{me}) et huit séances de radiothérapie cervicale. Sous l'influence de cette thérapeutique, la malade assiste à une sédation à peu près complète des signes et reprend du poids.

Mais, fin janvier 1946, une nouvelle crise éclate, caractérisée par de violentes douleurs lombaires et sternoclaviculaires bilatérales accompagnées de céphalées, de température à 37° le matin, 38°-38°3 le soir, quelques sueurs. Quelques jours après apparaît une hydarthrose du genou droit ainsi qu'un gonflement considérable de la main gauche. A l'entrée, la malade est profondément asthénique, amaigrie, le séro-diagnostic est négatif, mais l'intradermo-réaction positive.

Le traitement comporte 30 grammes de streptomycine (1 gr. 50 par jour en huit injections intramusculaires) du 16 février au 6 mars, associé à une cure de digitaline (L gouttes) et d'hépagyl.

Malgré ce traitement, la température demeure oscillante, aussi pratique-t-on une nouvelle cure de vaccin (1/30^{me}, 1/10^{me}, 1/5^{me} et 1/2 cm^3); 6 millions d'unités de pénicilline (500.000 unités par jour) et, à nouveau, 4 grammes de streptomycine.

La pénicilline a été instituée pour juguler une affection intercurrente.

La malade est sortie le 27 mars 1948. Depuis, la température est restée normale, mais l'amélioration de l'état général s'est faite très lentement.

OBSERVATION V

M... Maurice, 24 ans, cultivateur.

Entré le 4 mars 1948.

En octobre 1947, les brebis dont il s'occupait ont fait des avortements. Un de ses frères a contracté la fièvre de Malte.

Lui-même, depuis fin novembre 1947, a présenté une grande asthénie, un amaigrissement notable, des sueurs nocturnes, quelques arthralgies fugaces. Fin février, les troubles persistant, le malade se présente à la consultation et est hospitalisé.

L'intra-dermo-réaction à la mélitine est positive, la formule hémoleucocytaire (poly-neutro 50, moyens-mono 3, lympho 38, monocytes 9).

Le traitement comporte 5 injections de vaccin anti-mélitococcique intraveineux, à trois jours d'intervalle, 6 mars au 19 mars (1/20^{mc}, 1/10^{mc}, 1/4, 1/2, 1 cm^3).

A la deuxième injection, une arthrite coxofémorale droite apparaît, très violente, immobilisant le malade. La température ne baisse pas.

Du 27 mars au 9 avril, le malade reçoit 20 gr. de streptomycine, à raison de 2 gr. par jour en six injections intramusculaires.

A la fin du traitement, on note une sédation de tous les symptômes, l'apyrexie est complète.

Depuis sa sortie, le malade a repris son travail normal et n'a plus ressenti de troubles quelconques.

OBSERVATION VI

C... Salvador, 42 ans, cultivateur.

Entré le 20 janvier 1948.

Le début remonte à avril 1947. La source contagieuse n'a pu être retrouvée.

Un séro-diagnostic pratiqué se révéla positif.

Malgré la vaccinothérapie, fin octobre 1947, apparaît un syndrome neurologique, caractérisé par des douleurs vagues dans les épaules, la région lombaire, la base du thorax, les membres supérieurs.

Ces douleurs persistent, tandis qu'apparaissent des parésies : au niveau des mains, du tronc (le malade ne peut s'asseoir seul), des membres inférieurs (la station debout et la marche sont devenues impossibles).

Le malade est alors immobilisé dans son lit, avec une quadriplégie complète ; ne pouvant faire aucun mouvement, on est même obligé de l'alimenter.

Les réflexes tendineux sont augmentés ; on note un syndrome pyramidal bilatéral avec signe de Meige et de Babinski la sensibilité est diminuée à tous les modes. Au niveau des sphincters, rétention complète, nécessité d'une sonde à demeure, constipation opiniâtre.

L'atrophie musculaire est marquée ; on remarque un début d'escharre fessière.

Le séro-diagnostic de Lisbonne est positif au 1/1.280^{me}, l'intra-dermo-réaction positive, la formule sanguine : poly-neutro 45, poly-eosino 8, lympho 9, moyens-mono 33, monocytes 5.

A la ponction lombaire : liquide clair, blocage partiel (cellules 3,5, albumine 2 gr. 80, B. W. négatif, benjoin normal).

Traitement : radiothérapie, vitamines B, streptomycine. Du 2 au 17 février, 1 gr. par jour en 8 injections, soit 16 gr., plus 25 cgr. intra-rachidien en 5 injections sous-occipitales.

Rapidement, on voit apparaître une grosse amélioration. Le malade peut saisir des objets avec ses mains, manger seul, mouvoir ses quatre membres.

A l'heure actuelle, la guérison est à peu près complète, le sujet marche normalement, seule persiste une légère diminution de force dans le membre supérieur droit.

OBSERVATION VII

P... Jeanne, 55 ans, cultivatrice.

Entrée le 21 janvier 1948.

En septembre, la malade a ressenti de violentes douleurs dans la région sacro-iliaque et crurale l'obligeant à garder le lit, calmées par des pointes de feu.

Fin novembre, les douleurs réapparaissent aux membres supérieurs, principalement aux épaules et aux articulations sterno-claviculaires. L'asthénie et l'amaigrissement sont importants (13 kilogs), malgré la conservation de l'appétit. La température oscille autour de 38°, les sueurs nocturnes sont notables, la rate est percutable. Le séro-diagnostic est négatif, mais l'intra-dermo-réaction est positive.

En raison de l'intensité de l'arthrite sterno-claviculaire droite, on administre 2 gr. de streptomycine intra-articulaire et, par voie intramusculaire, 1 gr. par jour du 31 janvier au 9 février, soit 10 gr.

La malade sort le 11 février, sans fièvre, ni douleurs. Après sa sortie, la température est restée normale. Il y a eu réapparition de quelques douleurs articulaires qui ont cédé rapidement.

DISCUSSION des RESULTATS

On peut faire plusieurs remarques à propos de ces quelques cas :

1. La première, en quelque sorte positive, est la suivante : il est manifeste que, dans des brucelloses aiguës aussi bien que chroniques, toutes graves par l'intensité des signes cliniques (une quadriplégie) et le mauvais état général des malades, la streptomycine a eu une action **généralement favorable**, après échec de la vaccinothérapie intraveineuse dans cinq cas sur sept. C'est sur ce fait que nous insistons avant tout.

2. Un deuxième fait est également certain : quand les phénomènes articulaires sont très marqués, les injections locales du produit calment les douleurs et l'inflammation. En cas de phénomènes neuro-méningés, les injections intra-rachidiennes sont également indispensables.

3. La dose journalière et totale doit être suffisante pour maintenir une teneur constante dans l'organisme. En nous limitant aux environs de 20 gr. par malade, nous avons obéi à un souci bien compréhensible d'économie, sans être sûrs que cette quantité soit suffisante.

4. Le recul, comme le nombre des cas observés, sont insuffisants pour formuler des opinions définitives.

Un résumé des résultats obtenus nous montre que la streptomycine utilisée après échec de la vaccino-thérapie a amené une rémission durable dans 3 cas sur 5 ; utilisée conjointement avec le vaccin elle a amené une rémission de courte durée dans deux cas. Enfin la streptomycine seule a donné un résultat heureux à Toulouse, deux sur 4 à Nancy et trois sur 5 à Bordeaux.

Il est donc hors de doute que si la streptomycine ne donne pas des résultats constants au cours du traitement des brucelloses, elle est un adjuvant de premier ordre dans l'arsenal thérapeutique de cette maladie.

Son association avec la vaccinothérapie, la sulfadiazine, la radiothérapie splénique viscérale ou générale constitue de nouveaux progrès.

CHAPITRE IV

Conduite Pratique du Traitement

La fièvre de Malte est une affection médicale dont les foyers s'étendent sans cesse. Son diagnostic est facile dans les pays d'endémie, mais on doit y penser toujours, en toutes régions, surtout en milieu rural, en présence d'une fièvre prolongée qui ne fait pas sa preuve.

Mais, même quand le diagnostic a été fait, le problème du traitement reste entier. Il n'y a pas de traitement spécifique applicable à tous les cas de brucelloses. La multiplicité des médicaments utilisés, comme nous l'avons montré au début de ce travail, est la preuve de l'inefficacité de chacun. Cependant la fièvre de Malte est une affection souvent grave, et il faut lutter contre elle avec ténacité.

En pratique, le traitement d'une mélitococcie représente un problème complexe, et, malgré l'heureux effet de la streptomycine, son emploi systématique ne saurait être admis, à l'heure actuelle, en raison de la rareté du produit comparée au grand nombre de maladies à traiter, pour des affections en général plus graves. On hésitera d'autant plus

à administrer la streptomycine que l'on dispose d'autres moyens qui, sans être aussi inoffensifs, donnent souvent de bons résultats. Ceci admis, il est hors de doute qu'une mélitococcie à forme grave, telle notre quadriplégie (observation VI), impose l'emploi du médicament, seule chance de sauver des malades en mauvais état physique, et après échec de la vaccinothérapie intra-veineuse.

Le principal problème qui se pose est donc celui du choix d'une thérapeutique.

Si l'intra-dermo-réaction est franchement positive, témoin d'un degré élevé d'allergie chez le malade ; si, d'autre part, ce malade ne présente pas une tare cardiaque ou rénale avancée, la méthode de choix est l'antigenothérapie.

Certains auteurs utilisent alors l'endoprotéinothérapie : 1/2 cm^3 d'endoprotéine intra-musculaire si la réaction est fortement positive, 1 cm^3 si elle est moyenne, 1 cm^3 1/2 si elle est légère. Souvent, une injection suffit, sinon on pourra renouveler le traitement huit jours après et une troisième fois à huit jours d'intervalle.

Mais, nous l'avons déjà dit, c'est un traitement dangereux.

Nous accorderons toujours la préférence au vaccin intra-veineux, mieux supporté, mais en suivant le malade attentivement. Rappelons que la première dose est de 1/40^{me} de cm^3 ou 1/20^{me} de cm^3, puis une injection tous les trois jours en doublant la dose, jusqu'à 5 ou 6 injections.

Dans un deuxième groupe de cas, nous nous trouvons en présence de malades ne présentant qu'un très faible degré d'allergie, ou même un état anergique.

On a, dans certains cas, utilisé le **novarseno-benzol intra-veineux**, mais doit-on, chez un sujet jeune, supportant bien sa mélitococcie, courir le danger que représente le novar ? Non. Dans de tels cas, il vaut mieux appliquer le vaccin intra-veineux. Mais ici, il faut savoir supporter un échec et reprendre le même traitement un peu plus tard, tant il est vrai que l'on voit assez souvent l'allergie se constituer à la longue, rendant efficace une médication qui avait précédemment échoué.

Dans ce deuxième groupe, comme dans le premier, certains auteurs prescrivent en outre la mélitine en ingestion comme thérapeutique adjuvante.

Voyons maintenant la conduite à tenir en face des **formes sévères :**

Dans tous les cas d'hépatite caractérisée, ou avec phénomènes hémorragiques, toute chimiothérapie doit être proscrite ; on peut essayer les **auto-vaccins** et **stock-vaccins**, la **mélitine** buccale ou intra-dermique, très prudemment la **vaccinothérapie intra-veineuse**. Si l'état général est mauvais et les symptômes infectieux alarmants, ce sera la première indication de la **streptomycine**.

La plupart des déterminations viscérales, en particulier pleuro-pulmonaires et surtout neuro-méningées, imposent également, après échec de la vaccino-thérapie, l'utilisation de la **streptomycine**. A fortiori, les formes polyviscérales avec mauvais état général.

La dose à utiliser est de **1 gr. à 1 gr. 50 par jour**, en 6 ou 8 injections intra-musculaires, pendant **quinze à vingt jours**. Il s'agit donc d'une quantité appréciable de streptomycine, c'est pourquoi les cas rapportés jusqu'ici sont rares et pas toujours couronnés de succès, la dose utilisée ayant été trop

faible. Toutes les fois que les manifestations articulaires seront violentes, une ou plusieurs injections **intra-articulaires** de quelques centigrammes amèneront une sédation rapide. Dans les neuro-mélitococcies, l'injection **intra-rachidienne et sous-occipitale** est particulièrement indiquée, la voie intra-musculaire étant toujours nécessaire et prédominante.

Les associations : **streptomycine-vaccinothérapie, streptomycine-sulfadiazine, streptomycine-radiothérapie**, augmentent les chances de succès.

Pour être complet, nous dirons la nécessité des **thérapeutiques adjuvantes** (repos, alimentation normale nécessaire dans une maladie d'évolution parfois fort longue, hydrothérapie tiède, médications symptômatiques : extraits hépatiques, préparations ferrugineuses, etc...) et surtout la nécessité d'une **prophylaxie** attentive. La prévention des maladies infectieuses est l'idéal auquel tendent médecins et hygiénistes.

Ce problème de la prophylaxie est essentiellement un difficile problème vétérinaire.

Le dépistage des animaux atteints est très délicat malgré les enquêtes systématiques mettant en œuvre les épreuves de laboratoire : l'acto-culture, uro-culture, intra-dermo-réaction.

La vaccination des animaux n'a pu être mise au point malgré les travaux de nombreux auteurs. Rappelons qu'il est indiscutablement établi que, outre les caprins, les ovins, les bovins et les porcins, hôtes habituels du virus, le cheval, le chien, la poule et le lapin peuvent être des hôtes accidentels.

Chez l'homme, la prévention la plus sûre consiste à éviter la consommation du lait cru et de

ses dérivés frais et, à la ferme, à pratiquer la désinfection soigneuse des mains, des seaux, des étables où ont séjourné des animaux malades, et surtout à éviter la manipulation des produits d'avortement.

La vaccination chez l'homme est pratiquement inefficace contre le contage massif ou répété.

La maladie établie, rappelons que :

— la **déclaration** en est obligatoire (maladie n° 16) ;

— l'**isolement** recommandé, la contagion directe étant possible, mais exceptionnelle ;

— la **désinfection obligatoire**, en cours et après la maladie.

Le décret du 13 juillet 1945 range les brucelloses dans le cadre des **maladies professionnelles.**

CONCLUSION

Au moment où la fièvre de Malte, par la multiplication de ses formes cliniques, plus souvent graves, par sa dissémination et l'exaltation de son génie épidémique, représente de plus en plus un danger social et individuel, la streptomycine apporte au médecin un moyen de lutte, d'application difficile dans la pratique courante en raison des objections matérielles qui restreignent encore son emploi, mais certainement efficace.

La vaccinothérapie intra-veineuse reste la thérapeutique de choix, applicable sans danger réel au plus grand nombre de cas, mais lorsqu'elle a échoué et que cet échec représente un danger vital pour le malade, le recours à la streptomycine est légitime et souvent couronné de succès. Les diverses associations avec la sulfadiazine, la radiothérapie, la vaccination, augmentent les chances de réussite.

Nous ne pouvons, à la fin de ce court travail, que formuler l'espoir de voir s'étendre l'expérience de la streptomycine.

Grâce à la pénicilline, à la streptomycine, aux antibiotiques que de nombreux chercheurs s'efforcent de mettre au point, nous sommes chaque jour mieux armés dans la lutte anti-infectieuse.

On peut espérer qu'ils représenteront dans un avenir assez proche, un moyen thérapeutique régulièrement efficace dans cette maladie de plus en plus redoutable qu'est la fièvre de Malte.

Vu : le Président du Jury,
J. TAPIE.

Vu : le Doyen de la Faculté,
J. CALVET.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 29 Juin 1948

Le Recteur :
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

1 CAMBESSEDES. — La place de la protéinothérapie dans le traitement de la fièvre ondulante. Progrès Médical, 5 décembre 1936.

2 EISELE C. W. et Mc CULLOUGH. — Association de la streptomycine et la sulfadiazine dans le traitement de la brucellose. Journal of the American Medical Association, 1947, 135, nos 1.053, 1.055.

3 FINLAND. — Some clinical uses and limitation of streptomycin. Bull. N. Engand M. Center, 1947, n° 3.

4 GILMAN et LEGROW. — Streptomycin in experimentation brucellosis of Guinca pigs. American Journal Vet. Research, april 1947, 8, 192, 195.

5 GOURCAS. — Contribution à l'étude du traitement de la fièvre de Malte par les Arsenonbenzènes. Thèse Montpellier, 1932.

6 GRABARKY. — Contribution à l'étude du traitement de la fièvre de Malte par la vaccinothérapie intraveineuse. Thèse Toulouse, 1947.

7 HARRIS H. J. — Brucellosis. Advances in diagnosic and Treatment. Journal of the American Medical Association, 1946, 131, 18, 1.485, 1.493.

8 HOBBY et LENERT. — Observation on the action of streptomycin in vitro. Proceding of the Society exp. Biology, 1945, n° 2.

9 LEVADITTI. — Presse Médicale, octobre 1946.

10 LISBONNE et JANBON. — Fièvre ondulante. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 8.037 à 8.038.

11 MOLIERE. — Vaccinothérapie intra-veineuse dans la fièvre de Malte. Thèse Montpellier, 1947.

12 MORGAN et HUNT. — Streptomycin in clinical practice ; a review and case reports. American Practioner, 1946, nos 2, 73, 86.

13 MOSTAPHA KARA. — Vaccinothérapie intra-veineuse des brucelloses. Thèse Montpellier, 1941.
14 CHESTER, KEEFER, CHAIRMAN, BLAKE, etc... NATIONAL RESEARCH COUNCIL. — Streptomycin in the treatment of infections. Journal of the American Medical Association, 1946, 132, 2, 70.
15 NICHOLS D. R. et HERRELL. — Streptomycin : its clinical uses and limitations. Journal of the American Medical Association, 1946, 132, 4, 200.
16 PEYRE. — Contribution au traitement de la fièvre de Malte. Thèse. Montpellier, 1945.
17 PICARD. — Traitement des brucelloses par la vaccinothérapie intra-veineuse. Cahiers de pratique Médico-Chirurgicale, mai 1935.
18 LA PRESSE MEDICALE. — Premiers résultats en France de la thérapeutique par la streptomycine, 21 février 1947.
19 PULASKY. — Clinical indications for streptomycin based on U.S.A. Army experiences. Texas. J. M., 1947, nos 3, 174, 178.
20 PULASKY, SPRINZ. — Streptomycin in Surgical Affections. Annals of Surgery, 1947, 125, 194, 292.
21 RIMBAUD. — Les brucelloses. Traité de Médecine, tome II, 102, 136 (Masson, 1948).
22 ROCER. — La Fièvre ondulante. Gazette des Hôpitaux, 22 à 29 janvier 1910.
23 TAPIE J. — Premiers essais de traitement par la streptomycine au centre régional de Toulouse. Toulouse Médical, avril 1945, 219.
24 VIDAL J. — Le traitement de la fièvre de Malte par le novarsenobenzol. Paris Médical, 1933, 1, 223.
25 ZINTEL, FLIPPIN, NICHOLS, etc... — Studies on streptomycin in man. American Journal of Medical Science, 210, 421, 430.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	13
CHAPITRE I. — Revue générale des thérapeutiques employées	15
CHAPITRE II. — La streptomycine ..	21
CHAPITRE III. — Les observations	27
CHAPITRE IV. — Conduite pratique du traitement	35
CONCLUSION	41
BIBLIOGRAPHIE	43

Imprimerie —
— Artistique
Lavaur (Tarn)